Aus der Infektionsabteilung der Kinderklinik
der Medizinischen Akademie in Düsseldorf

Erfahrungen mit der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Alexander Wunderwald
Freiberg/Sachsen

18. März 1938

Carl Hinstorffs Hofbuchdruckerei / Rostock

M 530

Gedruckt mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. Siebeck.

Referent: Prof. Dr. Zeiß.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

In fast allen europäischen Ländern ist seit einigen Jahren eine Zunahme der Diphtherieerkrankungen festzustellen. Nicht nur die Morbidität, sondern auch die Malignität der einzelnen Fälle ist teilweise in recht bedrohlicher Weise angestiegen. Die Gefahr einer solchen schweren Epidemie scheint um so größer zu sein, als die Serumtherapie gerade in den malignen Fällen trotz zum Teil recht hoher Dosen und frühzeitiger Anwendung versagt haben soll. Ja, es sind Stimmen laut geworden, die die therapeutische Wirkung des Serums völlig in Frage stellen. Um so dringender ist die Frage einer andersartigen Bekämpfung der Diphtherie geworden, einer allgemeinen Verhütung der Erkrankung. Die organisatorische Bekämpfung der Diphtherie durch die behördlichen Maßnahmen der Anzeigepflicht, der Isolierung und der Desinfektion kann diese Aufgabe nicht mit vollem Erfolge durchführen, weil dazu die Mitwirkung der Eltern, Lehrer und Pflegepersonen notwengig ist und die unerläßliche Voraussetzung:

1. Sorgfältige Beobachtung der Kinder,
2. Erkennen der ersten Krankheitssymptome,
3. Frühzeitiges Aufsuchen des Arztes,
4. Das schnelle Bereitsein ärztlicher Hilfe,

Bedingungen darstellen, die billigerweise nur selten gewissenhaft zu erfüllen sind. Es ist daher begreiflich, daß sich die Bekämpfung der Diphtherie anderen Methoden zuwandte, nämlich der Schutzimpfung größeren Stiles.

Die passive Immunisierung kann hierfür nicht als die Methode der Wahl gelten; sie schützt zwar bei akuter Diphtheriegefahr ziemlich sicher vor der Erkrankung, bedeutet aber keine Dauerimmunisierung, weil die Antikörper relativ rasch ausgeschieden werden. Weitere Nachteile der passiven Immunisierung stellt die Blockie-

rung der Antikörperproduktionsstätten dar, mit der man die auf Seruminjektion folgende Unfähigkeit eigener Antitoxinbildung erklärt hat. Ferner ist die Sensibilisierung für einen anaphylaktischen Schock zu fürchten.

Die Immunisierung mit Rekonvaleszentenserum, mit der Hentschel gute Erfolge erzielen konnte, ist in großem Ausmaß wegen der Schwierigkeit der Beschaffung nicht durchführbar.

Es lag daher nahe, den alten Behringschen Gedanken der aktiven Immunisierung aufzugreifen. Diese Methode hat das Prinzip, dem Körper durch den Kampf mit dem Erreger bzw. seinem Toxin die Aufgabe der Bildung von Schutzstoffen selbst zu stellen. Es gab ja in der Natur Beispiele für eine solche gefahrlose Immunisierung ohne Überstehen der Krankheit. Nach vielfachen Erfahrungen können unterschwellige spontane Infektionen die Bildung von Antikörpern anregen und dadurch eine ausreichende Immunität, die sogenannte „stille Feiung", bewirken. Dieses Prinzip soll von der künstlichen Immunisierung nachgeahmt werden, daher geht das Bestreben dahin, dem Körper Antigene zuzuführen, die ihn zur selbsttätigen Antikörperbildung reizen. Auf die Diphtherie angewandt, bedeutet diese Art der Immunisierung die Einführung von abgeschwächten lebenden Erregern oder die Einbringung der unschädlich gemachten Diphtherietoxine in den menschlichen Körper. Beide Wege sind beschritten worden.

Die aktive Immunisierung mit „Diphcutan", dem Impfstoff aus lebenden Diphteriebazillen, ist wegen der Umständlichkeit der Anwendung und der Bedenken gegen das Arbeiten mit nicht genau kontrollierbaren lebenden Erregern wieder aufgegeben worden. Dagegen hat sich die Immunisierung mit Diphtherietoxin durchsetzen können. Sie ist an tausenden von Kindern in Deutschland und fast allen europäischen Ländern, am umfangreichsten aber in Amerika durchgeführt worden. In Mexiko wurde sie obligatorisch eingeführt.

Die Vorbehandlung der Toxine geschah auf verschiedene Weise, durch Neutralisierung mit Antitoxin (nach dem Vorgehen von Behring-Löwenstein-Schmidt), oder durch Hitze und Formoleinwirkung nach Ramon.

Die Toxin-Antitoxinpräparate, TA genannt, waren auf Behrings Initiative unterneutralisiert, enthielten also eine minimale Giftspitze. Diese Giftdosis reichte zur Immunisierung nicht aus, der Immunisierungsvorgang beruhte vielmehr darauf, daß aus der reversiblen Bindung Toxin-Antitoxin ganz allmählich kleine Giftmengen frei wurden, die die Antikörperbildung anregten, ohne die Zellen vorher zu vergiften. Um den Sicherheitsfaktor zu erhöhen, d. h., um die initiale Giftdosis garnicht erst frei im Blute zirkulieren zu lassen, stellte Löwenstein vollneutralisierte TA-Gemische, Bieber überneutralisierte Gemische her.

Auf andere Weise kann die Dissoziation des Giftes geringer und gefahrloser gemacht werden, nämlich durch die Methode der Ausflockung von Toxin und Antitoxin im Reagenzglas. Es gelingt unter bestimmten Bedingungen, Toxin und Antitoxin so aneinander zu binden und als weißlichen Niederschlag ausfallen zu lassen, daß beide Körper vollständig in den Flocken enthalten sind, und daß die über den Flocken stehende Flüssigkeit völlig toxinfrei ist. Der Vorgang der Flockung wird entweder als Adsorption oder als Präzipitation gedeutet (Schmidt), und zwar soll das antitoxinhaltige Serum die Fähigkeit haben, das dem Toxin anhaftende Diphtheriebakterieneiweiß zu präzipitieren.

Die Bindung Toxin-Antitoxin in den Flocken ist weit fester als in den bisherigen TA-Gemischen. Die Aufspaltung im Körper geht daher bedeutend langsamer vor sich, es gelangt in der gleichen Zeit weniger Toxin in den Kreislauf und an die Zellen, dafür dauert der Immunisierungsprozeß länger. Der Vorzug der Flocken liegt darin, daß man auf einmal eine größere Dosis injizieren kann. Außerdem gibt das langsame Freiwerden von minimalen Toxinmengen einen Dauerreiz für die Antitoxinbildung. Der Schutz durch diese Immunisierung wird also länger dauern als durch schneller aufgespaltene Verbindungen. Die Flocken, in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, durch Zentrifugieren und Waschen nach Möglichkeit von den Bouillonbestandteilen befreit, werden unter dem Namen Toxin-Antitoxinflocken, TAF genannt, von den Behring-Werken ausgegeben.

Der dritte Impfstoff aus den Toxinen des Diphtheriebazillus, das von Ramon eingeführte Anatoxin, hat seine Toxineigenschaft durch die bereits erwähnte Vorbehandlung mit Hitze und Formol eingebüßt, während die antigenen Eigenschaften erhalten geblieben sind. Zu dieser Sicherheit vor spezifischen Diphtheriegiftwirkungen kommt als weiterer Vorzug das Freisein von Tierserum und damit das Ausbleiben anaphylaktischer Erscheinungen. Diese Umstände haben dem Präparat weitgehende Verbreitung verschafft.

Die Anforderungen, die an einen Impfstoff gestellt werden müssen, um ihn allgemein einführen zu können, sind:

1. Keimfreiheit und absolute Unschädlichkeit.
2. Bequeme und billige Anwendbarkeit.
3. Sichere Immunisierungskraft.

Im wesentlichen sind diese Bedingungen von den eben erwähnten drei Präparaten erfüllt worden.

Die Unschädlichkeit gilt in erster Linie für das Ausbleiben von spezifisch-toxischen Schädigungen, also Lähmungen, Herzmuskelvergiftungen oder Gefäßwandschädigungen. Diese eigentlichen Diphtheriegiftwirkungen sind bisher bei den Geimpften nicht aufgetreten.

Diese Behauptung kann nicht umgestoßen werden durch verschiedene Unglücksfälle, die durch den Impfstoff TA verursacht waren. Fast alle haben eine Erklärung gefunden, nach der die Todesfälle dem Präparate selbst nicht zur Last gelegt werden dürfen. In Baden bei Wien war irrtümlich reines Toxin verwendet worden, in Dallas die Bindungen TA durch Gefrieren und Auftauen dissoziiert worden, in Bundaberg (Australien) war der Impfstoff mit Staphylokokken verunreinigt zur Anwendung gekommen. In Rußland und China waren zu stark unterneutrale Gemische oder zu hohe Dosen injiziert worden.

Die Forderung der Ungefährlichkeit kann sich aber nicht auf das Verlangen nach völliger Reaktionslosigkeit erstrecken. Eine reaktionslose Impfung ist, wie Doerr es ausdrückt, bei aktivem Verfahren eine „contradictio in adjecto“. Wenn der Körper den Impfstoff ohne jede Reaktion aufnimmt, so haben die Zellen auch nicht den Reiz und den Anlaß zur Antikörperbildung. Mit lokalen und

Allgemeinreaktionen muß man daher rechnen, und man darf sie in Kauf nehmen, falls ihre Schädlichkeit gegenüber der Gefahr der betreffenden Infektion und Erkrankung nicht ins Gewicht fällt. Diese Überlegung besteht für die Diphtherieschutzimpfung zu Recht. Es treten sowohl bei Verwendung von TA, TAF, wie von Anatoxin mitunter Lokalreaktionen in Form von Rötung und Infiltration, zum Teil sogar von beträchtlichem Umfange, auf, in unseren Fällen am heftigsten bei Anatoxininjektionen, am geringsten bei Verwendung von TAF. Sie verschwinden nach wenigen Tagen, ohne irgendwelche Schädigungen zu hinterlassen. Bemerkenswerterweise kommen sie häufiger bei größeren Kindern und Erwachsenen vor als bei jüngeren Kindern. Auch Allgemeinreaktionen, Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, schlechtes subjektives Befinden sind nicht selten — wieder meist bei Erwachsenen — beobachtet worden. Vielleicht ist eine erworbene spezifische und unspezifische Eiweißüberempfindlichkeit die Ursache dieser stärkeren Reaktionen. Sie geben keine Indikation zur Unterlassung der Impfung, da sie ohne Organschäden auftreten und wieder abklingen. Einige wenige Ausnahmen sind allerdings von dieser Erfahrung bekannt geworden, die sämtlich nach Anatoxinimpfungen entstanden. So berichten verschiedene Autoren von Purpuraerkrankungen nach Anatoxin, auch über urtikarielle Erscheinungen und Hämaturie, auch ist ein Fall von Nephritis im Anschluß an eine Impfung mit Anatoxin bekannt geworden. Alle diese Symptome lassen auf irgendeine Schädigung der Gefäßwand schließen. Da aber der diphtherisch-toxische Faktor dem Anatoxin nicht mehr anhaftet, so muß eine andere vasotoxische Komponente in dem antigenen Rest die Schädigungen bewirkt haben. Das würde auch die heftigen Lokalreaktionen erklären, die durch Austritt von Gewebsflüssigkeit und Lymphe zustande kommen.

Der oberste Grundsatz der aktiven Immunisierung muß sein „nicht zu schaden“. In diesem Zusammenhang muß die negative Phase unmittelbar nach der Impfung in Betracht gezogen werden. Die nach der Impfung zunächst zögernde Antitoxinbildung kann den geimpften Organismus in der ersten Zeit noch schutzlos lassen, oder durch

die Inanspruchnahme der Immunisierungsstätten ist vielleicht eine geringe Empfindlichkeitssteigerung für die spontane echte Diphtherieinfektion vorhanden. Tatsächlich sind einige Fälle von Diphtherieerkrankungen kurze Zeit nach der ersten oder zweiten Injektion von Diphtherieschutzmitteln von verschiedenen Autoren aus der auf diese Weise entstandenen Schutzlosigkeit gedeutet worden. Andere Beobachter dagegen lehnen das Auftreten und die Bedeutung der negativen Phase ab. Eine Bestätigung dieser Ansicht kann aus Jensens Untersuchungen abgeleitet werden, nach denen bei täglich untersuchtem Antitoxinspiegel des Serums bei Impflingen eine Senkung in den ersten drei Tagen nicht eintritt, der Anstieg dagegen schon am dritten Tage beginnt.

Als weiteres Gefahrenmoment kann man auch bei den Toxin-Antitoxinpräparaten die Sensibilisierung mit artfremden Seren ansehen. Bei etwa notwendig werdender therapeutischer Seruminjektion, vielleicht aber sogar schon bei der dritten und vierten Injektion des Impfstoffes, könnte diese Überempfindlichkeit zum anaphylaktischen Schock führen. Es sind tatsächlich Fälle von Serumkrankheit und anaphylaktischem Schock nach wiederholter Impfung bekannt geworden. Im Verhältnis zur Zahl der vorgenommenen Impfungen sind diese außerordentlich gering. Diese Gefahr wäre auch zu vermeiden durch Verwendung von Rinder- oder Hammelserum für die Antitoxindosis in den TA- und TAF-Präparaten.

Zur Frage der Ungefährlichkeit der Methoden könnte endlich diskutiert werden, ob durch die Impfungen eine Vermehrung der Bazillenträger stattfinden kann, die eine epidemiologische Gefährdung bedeuten könnten. Es braucht endlich in diesem Zusammenhange auch nicht darauf hingewiesen zu werden, daß in erster Linie zur Vermeidung von Zwischenfällen nur gesunde Kinder geimpft werden dürfen, und daß die vorzunehmende Impfung dem Arzt auch in dieser Hinsicht Aufgaben stellen muß.

Die zweite Forderung der bequemen und billigen Anwendbarkeit kann als erfüllt gelten, da die Mittel für Massenimpfungen wohlfeil hergestellt werden können.

Sehr bequem wäre die Einbringung in Form der Instillation in die Nase oder der Einreibung in die Haut

mittels Salbe. Beide Methoden haben nach mehrfachen Erfahrungen keinen ausreichenden Immunisierungserfolg. Wahrscheinlich verhindern eben gerade intakte Schleimhäute die Resorption der Stoffe, die die Immunisierung bewirken sollen.

Aus diesen Gründen setzte sich die Injektionsmethode am besten durch, wobei zugegeben werden muß, daß sie bei allen drei Mitteln noch etwas umständlich ist, da in fast allen Fällen mehrere Injektionen (meist 2 oder 3) in Abständen von 2—3 Wochen nötig sind. Die Impfungen nehmen also 4—6 Wochen in Anspruch. Immerhin hat sich diese Unbequemlichkeit nicht als Hindernis erwiesen.

Die dritte und wichtigste Forderung, die des Nutzens der aktiven Immunisierung, läßt sich nach verschiedenen Kriterien beurteilen. Allein ausschlaggebend ist die Verringerung der Morbidität und Letalität der Diphtherie. Nur aus jahrelanger Beobachtung über den Einfluß der Impfung auf die unbeeinflußte natürliche Erkrankungsgefahr können sichere Ergebnisse abgeleitet werden. Es bestehen viele Schwierigkeiten, Geimpfte über längere Zeit zu beobachten. Auf dem Lande oder in kleineren Städten ist das in Grenzen noch eher möglich. Die Bevölkerung der Großstädte unterliegt einem natürlichen dauernden Wechsel, so daß sichere statistische Erhebungen bei ihnen wesentlich schwerer und kostspieliger werden. Sorgfältige Beobachtungen sind in kleineren Kreisen darum um so dringender zu wünschen. Vergleichend sind bei allen Statistiken über die aktive Immunisierung die Intensitätsschwankungen einer Diphtheriewelle zu berücksichtigen. Zudem können soziale Umschichtungen und Verbesserungen oder Verschlechterungen der hygienischen Bedingungen auf das Ergebnis Einfluß gewinnen. In Amerika, Dänemark, Belgien und Frankreich wurden mit der aktiven Immunisierung gute Erfolge erzielt und in neuester Zeit wurden auch in Deutschland von Gundel, Niermann und Müller-Voigt in größerem Umfange Impfungen gegen Diphtherie durchgeführt, wobei sehr günstige Erfahrungen gemacht werden konnten.

Statistische Erhebungen geben erst nach langen Jahren sichere Aufklärung über den Wert einer Impfmethode.

Aus diesem Grunde erlangen biologische Prüfungen Bedeutung, die bis zu einem gewissen Grade über den Immunisierungseffekt Aufschluß geben können. Es stehen uns zwei Testmethoden zur Verfügung:

1. Die Schicksche Probe der Toxinempfindlichkeit beim Menschen.
2. Die Roemersche Probe der Antitoxinbestimmung des Serums des aktiv Immunisierten am Meerschweinchen.

Der Schicktest hat den Vorzug in der Anwendung beim Menschen, bequem und völlig gefahrlos zu sein. Er hat sich daher sehr rasch durchsetzen können.

Ob im Blute und im Gewebe Diphtherieantitoxin vorhanden ist, das sollte der Schicktest anzeigen. Bei dem negativen Ausfall soll mindestens $^1/_{30}$ Antitoxineinheiten (A E) im ccm Blut vorhanden sein, eine nach Behring für den Diphtherieschutz ausreichende Menge. Im Vertrauen auf die Zuverlässigkeit der Probe sind die Impferfolge nach dem Umschlag der positiven in die negative Reaktion beurteilt worden. Man glaubte, der negative Schicktest bedeute Diphtherieimmunität, während der positive Schicktest Empfänglichkeit für Diphtherie anzeigen sollte. In dieser Ausschließlichkeit darf der Test nicht gewertet werden. Er ist deshalb kein sicherer Indikator, weil er bei $^1/_{25}$ A E, aber auch bei $^1/_{200}$ A E, ja sogar bei völligem Fehlen des Antitoxins negativ ausfallen kann. Auf der anderen Seite kann er bei $^1/_{25}$ A E positiv sein. Auch wurde der sichere Nachweis geführt, daß auch Schick-negative Kinder an Diphtherie erkranken können. Es kann daher der negative Schicktest nicht mit Diphtherieimmunität gleichgesetzt werden. In der Bewertung der Schickreaktion entstehen Unklarheiten und Schwierigkeiten der Beurteilung schon deshalb, weil diese als eine biologische Reaktion aufgefaßt werden muß. Ihr Ausfall hängt nicht allein von dem Gehalt des Blutes und Gewebes an Diphtherieantitoxinen ab, sondern sowohl die Reaktionsfähigkeit der Haut als auch unspezifische Antikörper können bei dem Zustandekommen des Testes wesentliche Faktoren sein. Der positive Ausfall jedoch ist bedeutungsvoll, da er den Antitoxinmangel im Gewebe erweist, der

erfahrungsgemäß mit dem Antitoxinmangel im Blut verbunden ist.

Durch Injektionen von Pferde-, Ziegen- oder Hammelserum konnte ein Umschlag des Testes erzielt werden, sogar durch einen 40 km-Marsch konnte ein negativer Test positiv gemacht werden. Jensen kommt zu einer Ablehnung des Testes, weil nach seinen exakten Titrationen Kinder mit 0,0001 A E und weniger einen negativen Schicktest aufwiesen. Auf den quantitativen Gehalt des Blutes an Antitoxinen dürfen wir aus dem Schicktest keine Schlüsse ziehen, das Gewebe kann spezifisch umgestimmt sein, ohne daß im Blute Antikörper nachzuweisen sind. Aber bedeutungsvoll bleibt der Schicktest in der Hinsicht, daß er anzeigen kann, ob das Gewebe auf Toxin anspricht oder nicht. Sicher hat noch niemand beobachtet, daß bei hohem Antitoxingehalt des Blutes gleichzeitig der Schicktest positiv ausgefallen ist.

Die Schwierigkeit der Einstellung bedeutet für den Schicktest eine gewisse Unstimmigkeit. Eine exakte Methodik, genaueste Beobachtung, ferner die Verwendung einwandfreier genau eingestellter Toxine und Verdünnungsflüssigkeiten würden die Anwendbarkeit des Testes erleichtern.

Die Roemersche Methode der Wertbestimmung von Serum an Meerschweinchen gibt an, welche Antitoxinmenge im Blutserum vorhanden ist. Sie ist dem Schicktest an Genauigkeit insofern überlegen, als das dem Körper entnommene Blutserum auf den Gehalt an Antitoxineinheiten (A E) sorgfältiger geprüft werden kann.

Behring hatte die These aufgestellt, daß die Immunität gegenüber der Diphtherie hauptsächlich auf dem Gehalt des Blutes an Antitoxin beruhe und man glaubte seither, daß $^1/_{20}$ A E im ccm Blut einen ausreichenden Schutz gewähre. In Verfolgung, ja Übertreibung dieser These nahm man an, daß andere Antikörper gegen Diphtherie keine Rolle spielten, und daß die normale allgemeine und lokale Resistenz nicht beeinflußbar sei (Neufeld). Die Einseitigkeit dieser Anschauung ist klar. Das Vorhandensein von Antitoxin im Blutserum bedeutet noch nicht Immunität, denn wäre das der Fall, so müßte auch die Heilung einer

Diphtherieerkrankung von der Anwesenheit des Antitoxins im Blut abhängig sein.

Bei Diphtherierekonvaleszenten kann Diphtherieantitoxin im Blute auftreten, aber es kann auch fehlen, und Individuen, die im Blute keine Antitoxin aufweisen, können sich als dauernd immun zeigen. Der Antitoxingehalt des Blutes unterliegt Schwankungen, die mit einer einmaligen Bestimmung nicht erfaßt werden können. Beispielsweise beobachtete Huntemüller, daß die Zusammensetzung des Blutserums sich nach sportlichen Leistungen verschiebt, und es ist anzunehmen, daß Erkrankungen, Überanstrengungen, Menstruation, klimatische Schwankungen, Art und Weise der Ernährung und ähnliche Faktoren auf die Zusammensetzung des Blutes wesentlichen Einfluß gewinnen können.

Es gibt aber auch eine spontane Diphtherieantitoxinbildung ohne vorhergehenden Diphtherietoxinreiz, was aus den interessanten Untersuchungen bei Eskimos hervorgeht (E. Bay-Smith, Heinbecker, Irvin-Jones). In dem Blute der Eskimos konnten mit Sicherheit Diphtherieantitoxine nachgewiesen werden, ohne daß es bei ihnen Diphtherieerkrankungen oder Diphtheriebazillenträgertum gab. Diese Resultate stimmen mit den Untersuchungen von Friedberger überein, der sowohl für das Diphtherieantitoxin als auch für andere natürliche Antikörper in den verschiedenen Altersklassen eine prozentuelle Verteilung fand, wo mit Sicherheit eine immunisatorische Entstehung durch Antigenzufuhr ausgeschlossen werden konnte. Diesen Vorgang bezeichnet man mit dem Begriff der „serologischen Reifung". Bei der Beurteilung von Antitoxinmengen im Blute muß dieser Tatsache Rechnung getragen werden.

In erster Linie beruht die Diphtherieimmunität darauf, daß im Augenblick der Infektion die Zellen die Fähigkeit haben, Antitoxin zu bilden, um das eindringende Toxin zu paralysieren. Man kann also nicht von einer bestimmten Höhe des Antitoxinspiegels im Blut mit Sicherheit auf die Immunität schließen. Der Erfolg der Impfung aber kann an der relativen Höhe des Antitoxinanstieges beurteilt werden, der quantitativ am sichersten nach Roemer bestimmt wird.

Die Frage, welche Kinder der Immunisierung unterzogen werden sollen, läßt sich leicht beantworten. Zur Vermeidung von Zwischenfällen ist die Impfung auf gesunde Kinder zu beschränken. In erster Linie sollen die Kinder im Alter von 2—5 Jahren geimpft werden, weil in diesen Jahren die größte Gefährdung für Diphtherie besteht. Wichtig für den Immunisierungseffekt ist eine genügende Dosierung und die mehrmalige Injektion von Impfstoff in bestimmten Abständen. Auf die Kinder, die nach erfolgter Impfung durch geringe oder gar keine Antitoxinbildung auffallen, ist besondere Obacht zu geben, und es ist zu überlegen, die Impfung nach einer gewissen Zeit zu wiederholen, da man annehmen muß, daß diese Kinder während einer Diphtherieepidemie in größerer Gefahr schweben. Zur Impfung sind die Sommermonate am geeignetsten, weil in ihnen Diphtherieerkrankungen am wenigsten häufig sind. Wenn man annimmt, daß sich der wirksame Schutz 2—3 Monate nach der Impfung einstellt, erreicht man damit, daß die Kinder in den Monaten der größten Gefährdung geschützt sind. Bei unmittelbarer Diphtheriegefahr jedoch kommt die aktive Immunisierung zu spät. Hier scheint eine neue Methode der Diphtheriebekämpfung den Weg zu weisen. Gundel, Müller-Voigt und Neumann machten sehr günstige Erfahrungen mit der kombinierten aktiven und passiven Immunisierung, die sie inmitten einer Diphtherieepidemie in Duisburg-Hamborn und im Landkreis Aachen ausführten. Durch straffe Organisation und planmäßige Aufklärung der Bevölkerung überwanden sie die wesentlichen Schwierigkeiten, die jede nicht gesetzlich angeordnete Impfung erschweren. Sollten sich die Vorteile dieser Methode auch weiterhin bestätigen, so wird in Zukunft die Kombination von aktiver und passiver Schutzimpfung die Methode der Wahl in der Diphtheriebekämpfung sein.

Die Diphtherieschutzimpfungen mit TAF und Anatoxin, deren Ergebnisse hier mitgeteilt werden sollen, wurden in den Jahren 1927—29 unter Leitung von Fräulein Prof. Dr. Meyer an der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf vorgenommen. Von vereinzelten Ausnahmen abgesehen, waren nur die Kinder der Immuni-

sierung gegen Diphtherie unterzogen worden, die vor der Impfung einen Antitoxintiter unter $^1/_{20}$ A E im Blute hatten, nach Behring also über keinen ausreichenden Schutz gegen Diphtherie verfügten. Die Impflinge standen fast alle in dem Alter, wo eine besondere Gefährdung für Diphtherie noch bestand. Die älteren Kinder wurden in der Mehrzahl mit T A F immunisiert, während die Impfung mit Anatoxin vornehmlich bei den jüngeren Kindern angewandt wurde.

Bei allen Impfungen mit T A F wurde nur eine einmalige Injektion vorgenommen. Die Dosierung von 0,5; 0,6; 0,8; 1,0; 1,2 ccm Impfstoff wurde dem Alter nach abgestuft, so daß ältere Impflinge mit höheren Dosen bedacht wurden.

Anatoxin wurde in 5 Fällen zweimal in der Dosis von 0,5 und 1,0 ccm injiziert. In 15 Fällen jedoch wurden dreimalige Injektionen von 0,5 ccm, 1 ccm und 1,5 ccm Impfstoff ausgeführt. Die Injektionen wurden jeweils in Abständen von mindestens 2 Wochen vorgenommen.

Die allgemeine Erfahrung, daß die Impfung mit Anatoxin sehr viel häufiger bei älteren als bei jüngeren Impflingen Nebenerscheinungen macht, konnte auch in unseren Fällen von Ervenich bestätigt werden. Der Impfstoff T A F hingegen wurde von allen gut vertragen, und es kam in keinem Falle nach Rummeld zu bemerkenswerten Nebenerscheinungen. Bei 7 Impflingen, von denen 2 Erwachsene waren, bewirkte das Anatoxin stärkere Lokalreaktionen, die in heftiger Rötung und schmerzhafter Infiltration der Impfstellen bestanden.

Im Anschluß an die Impfungen war der Antitoxintiter im Blute nochmalig bestimmt worden. Der Immunisierungseffekt wurde nach dem relativen Anstieg der Antitoxinwerte im Blut beurteilt. Die Antitoxinbestimmung wurde bei den mit T A F Geimpften ca. 9 Wochen nach der Impfung vorgenommen, während die mit Anatoxin Immunisierten erst 5 Monate nach der letzten Injektion von Impfstoff zur Nachuntersuchung herangezogen werden konnten.

Aus äußeren Gründen konnte bei 11 T A F - Impflingen diese Antitoxinbestimmung nicht ausgeführt werden. Bei

den mit Anatoxin Geimpften hingegen wurde die Bestimmung in allen Fällen vorgenommen. Im Immunisierungseffekt waren seinerzeit die mit Anatoxin Immunisierten den mit TAF Geimpften eindeutig überlegen. Durch die Antitoxinbestimmung wurden bei den mit TAF Immunisierten 12 Versager und nur 7 erfolgreiche Impfungen gezählt, während von den Anatoxin-Impflingen 18 ihren Antitoxingehalt ausreichend steigern konnten, und nur zwei von ihnen gegenüber dem Anfangstiter refraktär blieben. Zieht man in Erwägung, daß mit Anatoxin in der Mehrzahl die jüngeren, mit TAF aber häufiger die älteren Impflinge geimpft wurden, so scheint das Ergebnis noch mehr für die überlegene Wirksamkeit des Anatoxins zu sprechen, da mit fortschreitendem Alter ja auch die Antitoxinwerte im Blut häufig ansteigen. Andererseits ist zu bedenken, daß fast sämtliche Impflinge zur Zeit der Impfung eben erst eine Erkrankung überstanden hatten, die einen Aufenthalt in der Klinik notwendig gemacht hatte. Bei vielen von ihnen war zu dieser Zeit die Rekonvaleszenz sicher noch nicht abgeschlossen. Das führt zu der Annahme, daß bei mit TAF Geimpften 9 Wochen nach der Impfung das Maximum der Immunisierung noch nicht erreicht sein konnte, während dieses bei den mit Anatoxin Geimpften 5 Monate nach der Impfung als erreicht gelten muß. Abgesehen von der kleinen Zahl dieses Materials war ein Vergleich über die effektive Wirksamkeit der beiden Impfstoffe TAF und Anatoxin unter diesen Bedingungen nicht möglich.

Die Nachuntersuchung, die ich im Jahre 1931 auf die dankenswerte Anregung von Fräulein Prof. Dr. Meyer an der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf wahrnahm, hatte zur Aufgabe, nach einem Zeitraum von 3—4 Jahren erneute Antitoxinbestimmungen im Blute nach der Methode von Roemer bei den mit TAF und Anatoxin gegen Diphtherie Immunisierten auszuführen. Die Prüfung auf Anitoxin im Blute nach Roemer haben freundlicherweise die Behring-Werke unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Hans Schmidt in Marburg übernommen, wofür auch an dieser Stelle gedankt sei.

Tabelle A

Toxin-Antitoxin-Flocken (TAF.)

Nr.	Name	Alter Jahre	Antitoxin v. d. Immunisierung		Immunisierung mit TAF.		Antitoxingehalt nach d. Immunis.		Antitoxingehalt nach d. Immunis.		An Diphterie erkrankt
			Datum	A. E.	Datum	Dosis ccm	Datum	A. E.	Datum	A. E.	
1	H. S.	2	3. 6. 27	$<1/50$	10. 6. 27	0,5	2. 9 27	$<1/100$	7. 7.31	$<1/50$	—
2	R. B.	2 1/2	1. 7. 27	$<1/50$	4. 7. 27	0,5	8. 8. 27	$<1/50$	17. 7.31	$=1/5$	+
3	M. M.	2 1/2	1. 7. 27	$<1/50$	4. 7. 27	0,5	8 8. 27	$<1/50$	7 7.31	$1/2$	—
4	S. M.	2 1/2	1. 7 27	$<1/100$	4. 7. 27	0,5	8. 8. 27	$<1/100$	7. 7.31	$=1/20$	—
5	I. F.	4	3. 6 27	$>1/50$	3. 6 27	0,5	8. 8. 27	$>1/20$	13. 7.31	$>1/2$	—
6	H. R.	4	3. 6. 27	$=1/50$	10. 6. 27	0,5	8. 8. 27	$=1/20$	2 7.31	$=1/100$	—
7	H. G.	4	3. 6. 27	$=1/100$	10. 6. 27	0,5	8. 8. 27	$=1/100$	20. 7 31	$=1/20$	—
8	I. S.	4	3. 6. 27	$<1/50$	10. 6. 27	0,5	31. 8. 27	$=1/50$	24. 7 31	$<1/50$	—
9	I. B.	4	3. 6. 27	$>1/50$	10. 6. 27	0,5	8. 8. 27	$1/20$	27. 7 31	$>1/20$	—
10	H. H.	4	3. 6 27	$<1/50$	2 6. 27	0,6	8. 8 27	$<1/50$	3. 8.31	$>1/2$	—
11	I. K.	5	23. 8 28	$>1/50$	23. 8. 28	0,8	—	—	4.12 31	$=1$	—
12	M. W.	5	1. 7 27	$<1/50$	4. 7. 27	0,8	8. 8. 27	$>1/50$	24. 7.31	$<1/50$	—
13	E. H	5	23. 8. 28	$<1/50$	23. 8. 28	0 8	—	—	11 12 31	$1/10$—$1/5$	—
14	H. S.	5	23. 8 28	$>1/50$	23. 8. 28	0,8	—	—	4.12.31	$=2$	+
15	F. K.	5	23. 8. 28	$=1/50$	23. 8. 28	1,0	—	—	4.12.31	$<1/50$	—
16	A. B.	6	23 8. 28	$<1/50$	23 8. 28	1,0	—	—	4.12.31	$=1/20$	—
17	I. A.	6	23. 8 28	$<1/50$	23. 8 28	1,0	—	—	4.12.31	$<1/20>1/50$	—
18	W. W.	7	3. 6. 27	$=1/50$	10 6. 27	0,8	31. 8 27	$>1/20$	22. 7 31	$=1/20$	—
19	W. P.	8	23. 8. 28	$=1/50$	23 8. 28	0,8	—	—	11.12.31	$=1/2$	—
20	T. O.	8	23. 8. 28	$<1/50$	23. 8. 28	1,0	—	—	4.12.31	>1	—
21	W. S.	9	3. 6. 27	$>1/50$	3. 6. 27	0,8	8. 8. 27	$>1/20$	17 7.31	>1	—
22	H. v. S.	9	3. 6 27	$>1/50$	3. 6. 27	0,5	8. 8. 27	$>1/20$	3. 8.31	ca. $1/20$	—
23	A. S.	9	3. 6. 27	$<1/50$	10. 6. 27	0,8	8. 8. 27	$=1/50$	13. 7 31	ca. $1/20$	—
24	H. S.	10	3. 6. 27	$<1/50$	10. 6 27	0,8	8. 8. 27	$>1/50$	17. 7.31	$=1/20$	—
25	E. S.	10	3. 6. 27	$=1/100$	10. 6 27	0,8	8. 8. 27	$=1/100$	17. 7.31	$<1/50$	—
26	R. R.	12	30. 6. 27	$>1/20$	4. 7. 27	0,8	8. 8. 27	$>1/2$	13. 7.31	$=1/5$	—
27	I. M	12	23. 8. 28	$>1/50$	23. 8. 28	1,2	—	—	19.12.31	$=2$	—
28	A. D.	12 1/2	1. 7. 27	$<1/50$	4. 7. 27	0 8	8. 8. 27	$<1/50$	7. 7.31	$<1/2$	—
29	C. K.	12 1/2	23. 8. 28	$>1/50$	23. 8. 28	1,2	—	—	19.12.31	$=1/2$	—
30	A. L.	33	15. 3. 29	$=1/50$	15. 3. 29	1,0	—	—	31. 7.31	$=1/2$	—

Aus der Tabelle A gehen die neuen Antitoxinbestimmungen vom Jahre 1931 bei 30 mit TAF Immunisierten hervor. Bei weitem die Mehrzahl fällt durch eine deutliche Zunahme des Antitoxingehaltes im Blute auf. Eine weitere, teilweise nicht unerhebliche Steigerung des Antitoxins im Blute hatte auch die größere Anzahl von Impflingen, bei denen bereits nach der Impfung die Antitoxinhöhe bestimmt war. So konnten 7 Impflinge, die 9 Wochen nach der Impfung mit TAF keinen ausreichenden Anstieg von Antitoxin im Blute aufwiesen, bei der Nachuntersuchung den Anitoxingehalt von mindestens $^1/_{20}$ AE erreichen. Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die Immunitätsreaktion, die durch die Impfung mit TAF eingeleitet werden sollte, nicht bereits mit 9 Wochen abgeklungen ist.

7 Kinder hatten bei der Nachuntersuchung weniger als $^1/_{20}$ Anitoxineinheiten im Blute, nach Behring verfügten sie also über keinen ausreichenden Schutz gegen Diphtherie und nach der Roemerschen Methode beurteilt, war bei ihnen die Impfung mit einer einmaligen Injektion ohne Erfolg geblieben. Bei 4 von diesen Kindern wurde die mangelhafte Antitoxinbildung bereits bei der ersten Antitoxinbestimmung nach der Impfung offenbar. In der Anamnese dieser 4 Kinder war auffallend, daß sie sämtlich in ihrem Kindesalter über längere Zeit wegen exsudativer Diathese in ärztlicher Behandlung standen.

Ein Kind, das seinerzeit nach der Impfung seinen Antitoxintiter von $^1/_{50}$ AE auf $^1/_{20}$ AE steigern konnte, besaß bei der Nachuntersuchung nur noch ca. $^1/_{100}$ AE. Zur Erklärung dieser Antitoxinschwäche konnte herangezogen werden, daß dieses elende und stark untergewichtige Kind inzwischen an einer Lymphdrüsentuberkulose erkrankt war. Bei den übrigen zwei Kindern, bei denen der Impfeffekt ausgeblieben war, hatten früher äußere Umstände die Vornahme der Antitoxinbestimmung im Anschluß an die Impfung verhindert, so daß die Beurteilung sich nur auf den vor der Impfung bestimmten Antitoxingehalt bezieht. Aus welchen Gründen bei diesen beiden Kindern die reaktive Antitoxinbildung auf die Impfung mit 1 ccm TAF unterblieb, konnte nicht sichergestellt werden. Vielleicht hätte die Wiederholung der

Impfung die Immunisierung gegen Diphtherie erreicht.

Die Mehrzahl aber der mit TAF Geimpfen, 23 Impflinge, zeigten durchweg eine zum Teil auffallende Steigerung der Antitoxinmenge im Blut, so erreichten sieben ½ AE, drei 1 AE, zwei sogar 2 AE. Ganz allgemein fallen die älteren Impflinge durch einen relativ höheren Antitoxingehalt auf, was zweifellos auch mit dem Vorgang der „serologischen Reifung" in Zusammenhang zu bringen ist. Diphtherieerkrankungen ereigneten sich in zwei Fällen, einmal zwei und einmal drei Jahre nach der Impfung.

Ein im Alter von 2½ Jahren mit 0,5 ccm TAF geimpftes Mädchen (Fall 2) erkrankte 2 Jahre später an einer doppelseitigen leichten Rachendiphtherie. Binnen 8 Tagen erfolgte nach einer Seruminjektion von 6000 AE Diphtherieserum völlige Heilung. Das Serum wurde ohne anaphylaktische Erscheinungen vertragen. Aus der Tabelle A geht hervor, daß dieses Mädchen auf die Impfung den Antitoxintiter von $^1/_{50}$ AE nicht erhöhen konnte, während 4 Jahre später und nach der inzwischen erfolgten Diphtherieerkrankung der Antitoxingehalt $^1/_5$ AE betrug.

Drei Jahre nach der Impfung erkrankte der Knabe H. S. (Fall 11) an einer Nasendiphtherie, die mit 1000 AE Diphtherieserum behandelt wurde. Nach 5 Tagen war das Kind gesund und frei von Diphtheriebazillen. Das Serum wurde auch hier gut vertragen. Vor der Immunisierung mit 0,8 ccm TAF hatte der Knabe nur ca. $^1/_{50}$ AE im Kubikzentimeter Serum; die nach 3 Jahren und nach der inzwischen überstandenen Nasendiphtherie vorgenommene Antitoxinbestimmung ergab einen Antitoxintiter von 2 AE. Der rasche Heilungsverlauf ist mit der günstigen Immunitätsreaktion erklärt.

Alle übrigen Impflinge sind von einer Diphtherieerkrankung verschont geblieben, obwohl bei 3 Kindern eine besondere Gefährdung nachweislich bestanden hat. Das bei der Impfung 4 Jahre alte Mädchen I. B. (Fall 9) befand sich in einer Schulklasse, wo gleichzeitig 5 Kinder an Diphtherie erkrankten, und zwar darunter ihre beiden Nachbarinnen. Sie selbst blieb gesund. Ihre Anti-

toxinwerte waren vor der Immunisierung $^1/_{50}$ AE, nach der Immunisierung bei beiden Kontrollen gut $^1/_{20}$ AE.

Interessant ist in diesem Zusammenhang ein weiterer Fall, der besonders die Eltern der Kinder von dem Wert der Impfung in tragischer Weise überzeugte. Der fünfjährige J. K. (Fall 11) und sein 12½jähriger Bruder C. K. (Fall 29) waren 1928 mit 0,8 ccm bzw. 1,2 ccm TAF immunisiert worden. Nach der Impfung wurde nur einmal 3 Jahre später der Antitoxingehalt im Blute bestimmt, der bei beiden Brüdern vor der Impfung ca. $^1/_{50}$ AE betragen hatte. Der jüngere Bruder hatte den Antitoxingehalt auf 1 AE, der ältere auf ½ AE erhöht. Nach Angaben der Eltern waren 1 Jahr nach der Impfung der Knaben ihre beiden nicht geimpften Töchter im Alter von 8½ und 10½ Jahren an toxischer Diphtherie gestorben. Die Knaben waren mit ihren kranken Schwestern in engstem Kontakt gewesen, da der in sozialem Elend lebenden Familie nur 1 Zimmer zur Verfügung stand. Zudem wies der Arzt die beiden Mädchen erst kurz vor ihrem Tode ins Krankenhaus ein. Nach den Erzählungen der beiden Eltern bestanden zwischen den 4 Kindern auffallende Familienähnlichkeiten, so waren sie sämtlich blond und hatten eine sehr empfindliche, helle Haut.

Ein Fall soll noch mitgeteilt werden, der die 35jährige Krankenschwester A. L. betrifft (Fall 30). Diese bat selbst um eine Schutzimpfung gegen Diphtherie, da sie bereits dreimal diphtheriekrank gewesen war. Alle drei Infektionen waren Hausinfektionen, während der letzten sechs Jahre vor der Impfung gewesen. Der Antitoxingehalt betrug vor der Impfung $^1/_{50}$ AE, er war also unter $^1/_{20}$ AE. Im März 1929 wurde die Immunisierung mit 1 ccm TAF vorgenommen, die ohne die geringsten Nebenerscheinungen vertragen wurde. Die Nachuntersuchung nach 2 Jahren ergab, daß eine neue Diphtherieinfektion nicht mehr stattgefunden hatte, was um so erstaunlicher war, da die Patientin auf der Diphtheriestation weiter beschäftigt worden war. Der Antitoxingehalt des Blutes war auf ½ AE angestiegen. Was weder die „serologische Reifung“ noch die vorangegangenen Diphtherieerkrankungen, noch die fortgesetzten latenten Infektionen, denen sie als Schwester einer Diphtheriestation ausgesetzt war, erreichte, das

Tabelle B

Anatoxin

No.	Name	Alter Jahre	Antitoxin vor der Immunisierung		Immunisierung mit Anatoxin Zahl d. Dosen		Antitoxingehalt nach d. Immunis.		Antitoxingehalt nach d. Immunis.		An Diphtherie erkrankt
			Datum	A. E.	Inj	ccm	Datum	A. E.	Datum	A. E.	
1	G. L.	1	28.12.28	« $^1/_{50}$	2	0,5 1,0	7.5.29	$<^1/_{50}$	21.7.31	$<^1/_{50}$	—
2	F. R.	1	26.11.28	$<^1/_{50}$	3	0,5 1,0 1,5	4.5.29	$<^1/_{10}$	20.7.31	$=^1/_{50}$	—
3	J. M.	1½	28.12.28	$<^1/_{50}$	2	0,5 1,0	7.5.29	$>^1/_{10}$	11.9.31	$=^1/_{5}$	—
4	E. B.	1½	26.11.28	$<^1/_{50}$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$>^1/_{20}$	7.7.31	$<^1/_{50}$	—
5	H. G.	1½	28.12.28	$<^1/_{50}$	2	0,5 1,0	7.5.29	$<^1/_{10}$	7.7.31	$=^1/_{20}$	—
6	M. G.	1½	28.12.28	$<^1/_{50}$	2	0,5 1,0	7.5.29	$<^1/_{10}$	24.7.31	$>^1/_{50}$	—
7	G. T.	2	26.11.28	« $^1/_{50}$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$^1/_{50}$	7.7.31	$^1/_{5}$	—
8	H. M.	2	28.12.28	« $^1/_{50}$	2	0,5 1,0	7.5.29	$<^1/_{20}$	7.7.31	$<^1/_{50}$	—
9	A. St.	3	8.12.28	$<^1/_{50}$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$=^1/_{20}$	13.7.31	$<^1/_{50}$	—

10	E. W.	4	8.12.28	$<1/50$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$>1/20$	2.7.31	$=1/20$	—
11	M. M.	4	8.12.28	$<1/50$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$>1/20$	2.7.31	$=1/20$	—
12	G. M.	4	8.12.28	$<1/50$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$>1/20$	2.7.31	$<1/20$	—
13	E. B.	4	8.12.28	$<1/5$	3	0,5 1,0 1,5	23.2 29	$>1/5$	2.7.31	$>1/2$	—
14	E. K.	6	8.12.28	$=1/50$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$=1/20$	18.8.31	$=1$	—
15	K. U.	9	8.12.28	$<1/50$	3	0,5 1,0 1,5	23.2.29	$<1/5$	2.7.31	$=1/20$	—
16	M. M.	10	8.12.28	$<1/10$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$\gg 1/20$	2.7.31	$>1/2$	—
17	K. K.	11	8.12.28	$<1/50$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$\gg 1/20$	2.7.31	$=1/2$	—
18	T. E.	$11^1/_2$	8.12.28	$=1/50$	3	0,5 1,0 1,5	7.3.29	$\gg 1/20$	2.7.31	$>1/2$	—
19	H.W.	17	8 12.28	$<1/50$	3	0,5 1,0 1,5	23.2.29	$<1/5$	18.8.31	$=1/20$	—
20	Dr.E.	24	28.12.28	$1/50$	3	0,5 1,0 1,5	23.2.29	$=1/2$	7.9.31	$=2$	—

konnte durch die aktive Immunisierung erzielt werden. Bei aller Vorsicht in der Auswertung des Antitoxinanstieges und der Beurteilung der Immunitätslage, ist man berechtigt zu sagen, daß hier der Anstoß zur Antitoxinbildung durch die aktive Immunisierung offenbar stärker war als der Spontanreiz.

Die Tabelle B zeigt die Antitoxinbestimmungen vom Jahre 1931 an, die bei 20 mit Anatoxin Immunisierten erneut vorgenommen wurden. Bei fast allen Impflingen betrug der Antitoxintiter vor der Impfung $^1/_{50}$ AE im ccm Blut. Einen höheren Diphtherieantitoxingehalt vor der Immunisierung hatten nur das 4 Jahre alte Kind E. B. (Fall 13) mit $^1/_5$ AE und das 10jährige Mädchen M. M. (Fall 16) mit $^1/_{10}$ AE im ccm Blut. Eine Steigerung der Antitoxinmenge auf $^1/_{20}$ AE und darüber hinaus konnte 5 Monate nach der Impfung bei 18 Immunisierten nachgewiesen werden, bei ihnen waren nach Behring die Impfung als erfolgreich anzusehen. Bei zwei Kindern nur war die erwartete immunisatorische Wirkung ausgeblieben, der Antitoxingehalt betrug bei ihnen trotz vorangegangener Impfung nur $^1/_{50}$ AE. Ein deutlicher Unterschied im Immunisierungseffekt zwischen den Impflingen die zwei, und denjenigen, die drei Injektionen von Anatoxin zur Immunisierung erhalten hatten, war bei unseren beobachteten Fällen nicht augenscheinlich.

Die bei der Nachuntersuchung 3—4 Jahre später vorgenommenen Antitoxinbestimmungen im Blut ergaben bei 5 Kindern einen deutlichen Abfall der Antitoxinhöhe unter die Behringsche Zahl, obwohl seinerzeit bei ihnen eine impfreaktive Erhöhung der Antitoxinwerte deutlich bestanden hatte. Bei einem Kinde beharrte der Titer, wie bereits bei der ersten Kontrolle, auf dem niedrigen Antitoxingehalt von $^1/_{50}$ AE.

8 Impflinge wiesen eine weitere Erhöhung der Antitoxinwerte auf, die in der Mehrzahl recht beträchtlich war. Geringere Schwankungen der Antitoxinhöhe zeigten sich bei 7 mit Anatoxin Immunisierten. Dieser Tatsache kann eine Bedeutung nicht beigemessen werden, da sie entweder in der Fehlergrenze der Roemerschen Methode oder

aber auch in der jeweiligen veränderlichen Immunitätssituation des Organismus begründet sein kann.

Bei einem Kind G. T. (Fall 7) war der Antitoxintiter auf $^1/_5$ AE angestiegen, obwohl er bei der ersten Kontrolle nach der Immunisierung nur $^1/_{50}$ AE betragen hatte.

Von den 5 Kindern, die einen Abfall der Antitoxinhöhe unter die Behringsche Norm zeigten, konnte in 2 Fällen eine interkurrente Hilusdrüsentuberkulose zur Erklärung herangezogen werden (H. M., Fall 8 und A. St., Fall 9). Bei einem weiteren Kind E. B. (Fall 4) ist wohl eine allgemeine lymphatische und exsudative Diathese mit auffallend starker Neigung zu Ekzembildung die konstitutionelle Ursache der Verminderung der Antitoxinwerte gewesen. Daß bei diesem Kinde auf die Immunisierung mit Anatoxin hin der Antitoxintiter im Blute zunächst von $^1/_{50}$ AE auf $^1/_{20}$ AE ansteigen konnte, ist wohl darauf zurückzuführen, daß das Kind während dieser Zeit monatelang in klinischer Pflege und Behandlung stand.

Eine Diphtherieerkrankung ereignete sich bei den mit Anatoxin Immunisierten in keinem Falle. Allerdings war eine besondere Gefährdung auch nicht festzustellen. Nur bei einem Kinde, dessen um ein Jahr älterer Bruder einer toxischen Diphtherie zum Opfer fiel, hat sie nachweislich bestanden. 8 Kinder waren in einem Heim untergebracht, wo in den in Frage kommenden Jahren kein Fall von Diphtherie auftrat.

Zusammenfassung.

1. Es werden die verschiedenen Methoden der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie kritisch besprochen.
2. Eigene Beobachtungen der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie werden mitgeteilt. Von 50 Personen im Alter von 1—33 Jahren wurden 30 mit Toxin-Antitoxinflocken (TAF) und 20 mit Anatoxin gegen Diphtherie geimpft.
3. Der Immunisierungseffekt wurde nach dem Anstieg des Antitoxingehaltes im Blutserum beurteilt. Die Antitoxinbestimmungen im Blut wurden nach der Roemerschen Methode durchgeführt.

4. 3—4 Jahre nach der Diphtherieschutzimpfung wurden erneute Antitoxinbestimmungen beiden Immunisierten vorgenommen. Die dabei ermittelten Ergebnisse werden kritisch besprochen.

Die Diphtherieschutzimpungsmittel TAF und Anatoxin können zusammenfassend folgendermaßen charakterisiert werden:

TAF.

Vorteile der Toxin-Antitoxinflocken (TAF) sind:

a) gute Verträglichkeit,
b) nachhaltige Wirksamkeit,
c) Möglichkeit der ausreichenden Immunisierung mit einer einmaligen Injektion.

Nachteile der Toxin-Antitoxinflocken (TAF) sind:

a) langsam einsetzende Antitoxinbildung,
b) Serumgehalt (Gefahr der Sensibilisierung).

Anatoxin.

Vorteile des Ramonschen Anatoxins sind:

a) schnell einsetzender und steiler Anstieg des Antitoxingehaltes,
b) Freisein von sensibilisierendem Serum.

Nachteile des Ramonschen Anatoxins sind:

a) häufiges Auftreten von Lokal- oder Allgemeinreaktionen (besonders bei Älteren),
b) schnelles Absinken des Antitoxingehaltes.

Literatur-Verzeichnis.

Anderson: Diphtheria immunication in private practice. South. med. J. 24, 1931.

Behring, von: Über ein neues Diphtherieschutzmittel. D.M.Wo., Jg. 39, Nr. 19, 1913.

Behring, von: Gesamte Abhandlungen, neue Folge, 1915.

Besau, G.: Verhütung der wichtigsten Infektionskrankheiten. Med. Welt 8. Jg., Nr. 47, 1934.

Bay-Schmidt: Untersuchungen über die Diphtherieimmunität bei Eskimos im Kap Farvel-Districh. Ugeskr.Laeg. 1929.

Bieber: Untersuchungen über die Schutzwirkungen des Behringschen Diphtherieschutzmittels TA in d. Praxis. D.M.Wo. Jg. 46, Nr. 43, 1920.

Bie, V.: Immunisierung gegen Diphtherie. Ugeskr.Laeg. 1930, I.

Bürgers: Die Diphtherie in Ostpreußen. Med. Welt, 9. Jg., Nr. 8, 1935.

Bürgers: Aktive Immunisierung geg. Diphtherie. 42. Tagung d. Dt. Ges. f. Kinderheilkunde. Dresden, Sitzung v. 23.—26. 9. 1931.

Doerr: Die Lehre von den Infektionskrankheiten in allgemeiner Darstellung. Lehrbuch der Inneren Medizin von Bergmann, Doerr, Eppinger, Thannhauser. Erster Band, 2. Aufl., Verlag Springer, 1934.

Eberhard, H.: Beiträge zur aktiven Immunisierung. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 105, Seite 614.

Eberhard, H.: Ergebnisse der aktiven Immunisierung mit TAF nach H. Schmidt. D.Med.Wo. Nr. 3, 1928.

Ervenich, Paul: Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie mit dem Ramonschen Anatoxin. Inaugural-Dissertation Med. Fakultät Universität Münster, 1930.

Fischl, Rudolf: Zur Angelegenheit der Todesfälle nach Diphtherieimmunisierung im Badener Säuglingsheim. Wiener Kli.Wo., Jg. 39, Nr. 28, 1926.

Fontegne, Paul: La vaccination conte le Diphthérie par l'anatoxine. (Serv. de méd. Hop. Saint Jean, Jg. 80) Zentralbl. f. Kinderheilkunde, Bd. 20, S. 672, 1927.

Fränkl, Herzig u. Nobel: Über Immunisierung gegen Diphtherie mit dem Ramonschen Anatoxin. Wiener Med.Wo. 1928, Nr. 37.

Friedberger: Aktive Schutzimpfung gegen Diphtherie. Kli.Wo. Nr. 31, S. 1461, 1928.

Friedberger: Diphtherie-Schutzimpfung. Med. Welt Nr. 30, 1929.

Friedemann: L'infection latente dans la diphtherié. Ann.Med. 29, 1931.

Giannelli, Victorio: Controlli sperimentali del vaccino antidifterico TAF. Atti Accad. Fisiocritici, Siena 3, 1929.

Goebel: Eindrücke bei aktiver Immunisierung gegen Diphtherie in der geschlossenen Anstalt. 42. Tagung d. deutsch. Ges. f. Kinderheilkunde, Dresden, Sitzung vom 23.—26. 9. 1931.

Graßberger, Roland: Zur Frage der Möglichkeit von Impfschädigungen durch prophylaktische Anwendung von TA-Gemischen. Arch. f. Hygiene, Bd. 97, 1926.

Gundel, M.: Die Bedeutung der Diphtherieschutzimpfung im Rahmen der Diphtheriebekämpfung. Zeitschr. f. Gesundheitsverwaltung und Gesundheitsfürsorge, 5. Jg., Heft 17, 1934.

Gundel u. Müller-Voigt: Die Organisation der Diphtherieschutzimpfung in einer Großstadt. D.M.Wo. 60. Jg., Nr. 44, 1934.

Gundel u. Niermann: Planmäßige Diphtheriebekämpfung. D.M.Wo. Nr. 21, 1934.

Haidvogel, Max: Diphtherie bei aktiver Immunität. Antwort auf die Bemerkung von Dold i. d. M.Med.Wo. Nr. 31, S. 1271. M.Med.Wo. Jg. 73, Nr. 50, 1926.

Hottinger: Unsere Erfahrungen bei toxischer Diphtherie, 42. Tag. der Deutschen Gesellsch. f. Kinderheilkunde, Dresden, Sitz. v. 23.—26. 9. 1931.

Isabolinski u. Gitowitsch: Zur Frage der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie mit Anatoxin nach Ramon. M.Med.Wo., 1930, I.

Jensen, Claus: Über die Bedeutung der positiven und negativen Schickschen Reaktionen bei nichtimmunisierten Kindern. 42. Tag. d. Dt. Ges. f. Kinderheilkunde, Dresden, Sitz. v. 23.—26. 9. 1931.

Kellogg, W., Ida May-Stevens: Some observations regarding diphteria immunity. Journ. of the Americ. med. assoc., Bd. 89, Nr. 4, 1927.

Kolle u. Prigge: Über Diphtherieschutzimpfung und die Wertbestimmung der Impfstoffe. D.M.Wo. 60. Jg., Nr. 33, 1934.

Kraus: Zur Frage der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. W.Med.Wo. Nr. 27, 1928.

Kundratitz, Karl: Die präventive Schutzimpfung gegen Diphtherie mittels Toxoiden. W.Kli.Wo. Jg. 40, Nr. 29, 1927.

Krestinski, Vera: Untersuchungen über die negative Phase bei der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. Monatschr. f. Kinderheilkunde Bd. 36, 1927.

Lentz: Die Bedeutung der Diphtherie für die Volksgesundheit und ihre Bekämpfung. D.M.Wo. 60. Jahrg., Nr. 32, 1934.

Lorenz: Beeinflussung des Diphtherieantitoxintiters durch Reizkörper. 42. Tag. d. Dt. Ges. f. Kinderheilk., Dresden, Sitz. v. 23.—26. 9. 1931.

Löwenstein: Über Immunisierung mit atoxischen Toxinen. W.Med.Wo. Jg. 47, Nr. 29, 1921.

Löwenstein: Über aktive Schutzimpfung bei Diphtherie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 11, H. 5—6, 1920.

Meyer, Selmar: Erfahrungen in der aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. 42. Tag. d. Dt. Ges. f. Kinderheilkunde, Dresden, Sitz. v. 23.—26. 9. 1931.

Monrad: Vaccination g. diphtherie. Ugeskr.Laeg. 1930, I.

Nassau, E.: Über Erfahrungen bei der Prophylaxe der Diphtherie mit d. Ramonschen Anatoxin. Dt.Med.Wo. Jg. 53, Nr. 26, 1927.

Nikitin u. Ponomarew: Über die passive und aktive Immunisierung des zentralen Nervensystems gegen Diphtherieintoxikation. Zeitschr. exp. Med. 70, 1930.

Nothmann, H.: Erfahrungen mit Diphtherie Toxin und Antitoxin. Arch. f. Kinderheilkunde Bd. 78, H. 2/3, 1926.

Opitz: Über moderne Diphtherieprovilaxe. D.M.Wo. 1922.

Opitz: Immunisierungsversuche gegen Diphtherie beim Menschen. Tag. d. Ges. f. Kinderheilkunde, Jena. Ref. Zentralbl. f. Kinderheilkunde Bd. 11, 1921.

Opitz: Zur Frage der aktiven Diphtherieimmunisierung. Kli.Wo. 1925, S. 2397.

Otto, R.: Einige Bemerkungen zur aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. D.M.Wo. 1930.

Otto, R. u. Blumenthal: Weitere tierexperimentelle Beiträge zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie. Zeitschr. Hyg. 111, S. 380, 1930.

Paisseau, G. et Ducas: Purpura hémorragique consicution à la vaccination antidiphthérique. Bull. Soc. Pédiatr. Paris 28, 1930.

Pfaundler: Schutzimpfung und Heilserumbehandlung bei Masern, Scharlach und Diphtherie. Dt. Ges. f. Kinderheilkunde gemeinsam mit der Dt. Ges. f. Inn. Med., Wiesbaden. Sitzung vom 8. 4. 1929.

Pockels, W.: Ist eine peronale Immunität gegen Diphtherie mit abgetöteten Diphtheriebazillen möglich? Kli.Wo. Nr. 45, 1927.

Pockels, W.: Organextrakte des RES, insbesondere der Milz in ihren Beziehungen zur Immunität. Jb. Kinderheilkunde 130, 1931.

Ramon: l'anatoxine diphthérique et les anatoxines en général. Zentralbl. f. Kinderheilkunde Bd. 20, S. 383.

Ramon: de l'influence sur l'anatoxine diphthérique de la précipitation par sertain agents chimiques. Spt. rend. de séancs. Bd. 98, Nr. 5, 1928. Zentralbl. f. Kinderheilkunde Bd. 21.

Ramon: La Prophylaxe de la Diphthérie et la Vaccination par l'anatoxin Diphthérique Rèv. d'hyg. de méd. prev. Bd. 49, Nr. 6, 1927. Zentralbl. f. Kinderheilkunde Bd. 21.

Ramon: de la valeur comparé-de l'anatoxine diphthérique et du flocul. anatoxine — antitoxine pour la production de l'immunité antitoxique spézifique. Spt. rend. séancs. de la Soc. de Biol. Bd. 98. Zentralblatt f. Kinderheilk. Bd. 21, S. 802.

Ramon-Zoeller: La Floculation dans les Mélanges antigéne diphthérique Sérum humain et l'appréciation de l'immunité antidiphthérique chez l'homme. Zentralblatt f. Kinderheilkunde Bd. 21, S. 802.

Ramon-Zoeller: L'immunité antidiphthérique chez les rougeoleux. Cpt. rend. des séances de la Soc. de Biol. Bd. 98, Nr. 9, 1928.

Reiter, H. u. Soldin: Versuche einer prophylaktischen Immunisierung gegen Diphtherie auf peroralem Wege. D.Med.Wo. Jg. 52, Nr. 32, 1926.

Rietschel, H.: Ist das Diphtherieserum wirklich bei der Diphtherie nutzlos? Med.Kli. Nr. 15, 1934.

Seligmann, E.: Über die Ergebnisse der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie nach einjähriger Durchführung in Berlin. Med. Welt Nr. 30, 1929.

Seligmann, E.: Weitere Ergebnisse der aktiven Schutzimpfung gegen Diphtherie. D.Med.Wo. 1931, I.

Stransky, Max: Über die Diphtherieprophylaxe mittels der Löwensteinschen Schutzsalbe. Wiener Klin.Wo. 1930, II.

Siegel, Josef: Zur Frage des Auftretens einer negativen Phase bei der diphtherischen Schutzimpfung. M.Med.Wo.1930, I.

Schick: Aktive Immunisierung gegen Diphtherie. 42. Tag. der Dt. Ges. f. Kinderheilkunde, Dresden. Sitz. v. 23.—26. 9. 1931.

Vogel, C. C.: Schutzimpfung gegen Diphtherie. Ugeskr. Laeg. 1930, II.

Zoeller: De l'emploi des vaccinations associées TAF. et anatoxine diphthérique Bull. Acad. Med. 100, 1928.

Lebenslauf.

Am 1. Januar 1907 wurde ich in Freiberg/Sachsen als Sohn des Fabrikbesitzers Richard Wunderwald geboren. Nach dem Besuch der Volksschule und des dortigen Gymnasiums erwarb ich Ostern 1926 die Reifeprüfung. Ich begann sofort in Freiburg/Breisgau mit dem Studium der Medizin. Nach den folgenden Studiensemestern in Wien, Freiburg, bestand ich in Rostock die ärztliche Vorprüfung. Während der Klinischen Semester studierte ich in Innsbruck, Rostock und Düsseldorf, wo ich im Sommer 1932 das medizinische Staatsexamen mit der Note „gut" bestand. Als Medizinalpraktikant war ich in dem Städtischen Krankenhaus Oscar Ziethen in Berlin-Lichtenberg (Leitung: Prof. Dr. Heinrich von Hößlin) auf der Inneren Abteilung. Seit Oktober 1933 bin ich daselbst als Assistent tätig.